

**Comparaison
des effets cardiaques,
respiratoires et rénaux
de trois sels de calcium
injectables :
chlorure, dithionate
et lévulinate**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jacques MARICHEZ

Né le 13 Novembre 1926, à ARRAS (Pas-de-Calais)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

—
1953

COMPARAISON DES EFFETS CARDIAQUES,
RESPIRATOIRES ET RENaux
DE TROIS SELS DE CALCIUM INJECTABLES :
CHLORURE, DITHIONATE ET LEVULINATE

**Comparaison
des effets cardiaques,
respiratoires et rénaux
de trois sels de calcium
injectables :
chlorure, dithionate
et lévulinate**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Jacques MARICHEZ

Né le 13 Novembre 1926, à ARRAS (Pas-de-Calais)



LYON

BOSC Frères

Imprimeurs-Éditeurs

42, quai Gailleton, 42

1953

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur. M. JUNG.

Professeurs honoraires { BASSET.
DOUVILLE.

PROFESSEURS

Physique, Chimie et Toxicologie, Pharmacie, Hygiène du lait	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Tératologie.	TAGAND.
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médicale.	JUNG.
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des viandes	LUCAM.
Parasitologie et Maladies parasitaires, Zoologie appliquée, Botanique, Clinique des maladies parasitaires.	EUZEBY.
Pathologie chirurgicale, Médecine opératoire et Ferrure, Séméiologie, Clinique chirurgicale..	COLLET.
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Séméiologie et Propédeutique, Jurisprudence vétérinaire, Médecine légale, Clinique médicale.	BRION.
Pathologie bovine, ovine, porcine, caprine, Maladie des oiseaux de basse-cour, Séméiologie, Médecine opératoire, Obstétrique, Clinique spéciale..	CUNY.
Maladies microbiennes, Police sanitaire, Microbiologie et pathologie générale, Clinique spéciale.	GORET.
Zootecnie et appréciation des animaux domestiques, aliments du bétail, agronomie et hygiène des animaux, économie rurale	JEAN-BLAIN.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BARONE, FERRANDO, BERTRAND, JOUBERT, Agrégés
MM. MAGAT, BOST, COULON, FERNEY, FLACHAT

ASSISTANTS

MM. COTTEREAU, VALENTIN.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur ENSELME.
Premier Assesseur : M. le Professeur JUNG.
Deuxième Assesseur : M. le Professeur TAGAND.



La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Que ce travail soit le témoignage de
ma reconnaissance et de mon affection.

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOST

Chef de Travaux de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui a guidé notre main dans nos
expérimentations et prodigué ses conseils.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre
respectueuse amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ENSELME
Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence du jury de
notre thèse.

Hommage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JUNG
Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui fut pour nous un professeur effi-
cace et qui demeure dans notre esprit
comme l'image même de notre école.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TAGAND
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

En témoignage de gratitude pour
l'accueil bienveillant qu'il a bien voulu
toujours nous réserver.

AVANT-PROPOS

Nous allons faire l'étude comparée de certains sels de calcium : le chlorure, le dithionate et le lévulinate de calcium, sur la physiologie, en particulier :

sur le cœur et la circulation,
sur la respiration,
sur la diurèse.

Nous suivrons dans notre étude le plan suivant :

une première partie, synthèse rapide mais indispensable de l'action physiologique de l'ion calcium et les troubles qu'entraîne une déficience du métabolisme calcique;

une deuxième partie : l'étude physico-chimique des trois sels utilisés et choix d'une concentration en composé calcique pour nos solutions;

une troisième partie qui sera l'énoncé de notre technique expérimentale;

une quatrième partie, la plus importante, relatant chacune de nos observations;

une cinquième partie où nous essaierons de mettre en évidence l'action propre de chaque anion sur la physiologie cardiaque, sur la physiologie respiratoire et sur la diurèse.

Enfin notre conclusion.

COMPARAISON DES EFFETS CARDIAQUES,
RESPIRATOIRES ET RENaux
DE TROIS SELS DE CALCIUM INJECTABLES :
CHLORURE, DITHIONATE ET LEVULINATE

INTRODUCTION

Le professeur LERICHE parlant de la carence calcique commençait par ces termes :

« Les pertes calciques peuvent être aisément réalisées dans la petite pathologie de la vie quotidienne : troubles digestifs, diarrhée passagère, fatigue, font perdre du calcium, et voilà le besoin qui apparaît ».

La calcithérapie est ainsi appelée à jouer un rôle important en médecine.

Il faut donc avoir à sa disposition un véhicule du calcium, composé chimique, d'assimilation aisée.

Il nous a paru intéressant d'étudier plus spécialement l'action physiologique propre aux anions, ne revenant plus sur celle bien connue de l'ion calcium.

CHAPITRE PREMIER

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'ION CALCIUM

Le calcium est un métal bivalent, très électropositif, de masse atomique 40.

Le calcium se trouve dans la nature, dans le règne végétal sous forme d'oxalates et dans le règne animal sous forme de carbonates et de phosphates.

Dans l'organisme, le calcium circule surtout sous forme de phosphates et carbonates. Dans les phosphates, le rôle du calcium est dominé par celui du phosphore.

Mais dans les carbonates, où l'on sait l'inertie du radical carbone, l'influence du Ca^{++} est prépondérante.

Dans l'organisme vivant, le carbonate se combine à l'anhydride carbonique et à l'eau du plasma pour former du bicarbonate plus soluble et plus instable, pouvant donc participer à la chimie de la matière vivante. Il faut pour cette réaction une certaine tension d'anhydride carbonique.

I. — Répartition du calcium dans l'organisme.

Chez l'homme :

Os 120 à 235 gr. par kg.

Aorte 1 gr. 07 par kg.

Muscles : utérus	1 gr. 02/kg.
cœur	0 gr. 25/kg.
muscles	0 gr. 102 à 0 gr. 063/kg.
Sang: calcium total :	0 gr. 105 dans le plasma
	0 gr. 028 pour les globules.

Ces derniers chiffres sont variables, car 55 à 60 % du calcium sont ultrafiltrables.

Cerveau (d'après KLINKE) : 8 à 22 mmg. % de calcium (surtout réparti dans la substance grise).

Urine : 50 mmg. %.

Glandes à sécrétion interne (Foie, rein, thyroïde) : environ 0 gr. 02/kg.

II. — Action du calcium dans l'organisme.

1) *Rôle plastique.*

Les os sont formés surtout de phosphate tricalcique et de carbonate de calcium.

Le métabolisme du calcium est lié à celui du phosphate et régi par la vitamine D et l'hormone parathyroïdienne.

2) *L'ion Ca^{++} est un facteur essentiel de la coagulation sanguine.*

Si l'on précipite le calcium du sang par des citrates ou des oxalates, la coagulation est ralentie.

Dans une réaction parallèle, la présence du calcium favorise la digestion du lait en transformant le caséogène, issu de l'action du labferment sur la caséine, en caséum insoluble.

3) *Le calcium est nécessaire au maintien de l'excitabilité neuro-musculaire.*

Le calcium forme avec le magnésium un équilibre dont dépend l'excitabilité neuro-musculaire.

III. — Rappel succinct des principaux troubles du métabolisme du calcium.

1) TROUBLES PAR DÉFAUT.

A) Aigus :

Il existe un véritable syndrome de l'hypocalcémie dû à une carence réelle en calcium permise par une insuffisance de la fonction parathyroïdienne.

La symptomatologie est la suivante : état d'hyperexcitabilité neuro-musculaire avec tétanie caractérisée par des crises convulsives, avec des contractions toniques et cloniques des muscles.

L'hypocalcémie s'accompagne par ailleurs d'hyperphosphorémie.

Citons :

Les tétanies spontanées dues à une carence alimentaire en calcium, ou à un excès de protides alimentaires riches en phosphore, toujours accompagnées d'une déficience des glandes parathyroïdes.

Les tétanies des jeunes.

Les tétanies d'herbage, de voyage, l'éclampsie de la chienne, le mal de chien du poulain.

B) Chroniques :

Ces troubles chroniques présentent les formes variées du rachitisme qu'accompagne tout un cortège de déficiences secondaires : nerveuses, circulatoires, digestives, etc...

2) TROUBLES PAR EXCÈS.

- Maladie de Recklinghausen chez l'homme. Les malades sont porteurs d'un adénome parathyroïdien. L'hyperparathyroïdisme entraîne une décalcification, le calcium est déplacé du squelette et les os deviennent mous. Par ailleurs, on note une calcification métastatique des reins, des uretères, etc..., des troubles dans l'élimination du phosphore.
- L'ostéite fibreuse des volailles.
- La maladie du reniflement du porc.
- La maladie du son du cheval (ostéomalacie).

CHAPITRE II

SELS DE CALCIUM UTILISES

I) LE DITHIONATE DE CALCIUM — $S_2 O_6$ -Ca.

Le dithionate de calcium est un sel de l'acide dithionique découvert en 1819 par GAY-LUSSAC et WELTER en décomposant par l'acide sulfurique le dithionate de baryum dissous dans l'eau.

Ce sel est actuellement préparé en faisant agir sur un lait de chaux du dithionate de magnésium.

Il se présente à l'état de cristaux rhomboédriques stables à l'air, qui perdent leur eau de cristallisation à 78° . Sa densité à 11° est de 2.176.

Une partie de ce sel se dissout dans 2,46 parties d'eau à 19° et dans 0,8 partie d'eau bouillante. Il est insoluble dans l'alcool.

Chauffé, il se décompose en anhydride sulfureux et sulfate de calcium.

La solution que nous avons utilisée nous a été fournie par l'Institut MÉRIEUX. Elle est à 20 % de dithionate. Dans 100 cc. de solution, il y a 4 gr. de calcium.

Avec une dose thérapeutique qui est de 0 cc. 20/kg. sont injectés 8 mmg. de calcium.

II) LE CHLORURE DE CALCIUM : Cl_2 Ca.

Le chlorure de calcium utilisé est du Cl_2 Ca, $4 H_2O$ à 60 % de Cl_2 Ca environ. On le prépare en décomposant le carbonate de calcium par l'acide chlorhydrique.

C'est un sel amer, incolore, déliquescent, de densité 1,650. Il se présente sous forme de cristaux grenus rhombiques.

Sa solubilité dans l'eau augmente avec la température.

Pour une bonne étude relative de l'anion, nous avons dû prendre une dose thérapeutique contenant la même quantité de calcium que la solution de dithionate (8 mmg.).

Nous nous sommes donc arrêtés à la solution suivante :

Cl_2Ca , 4 H_2O	18 gr. 3
Eau	100 cc.

avec la dose thérapeutique : 0 cc. 20/kg. (contenant 8 mmg. de Ca).

III) LE LÉVULINATE DE CALCIUM ($\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COO}$)² Ca, 2 H_2O .

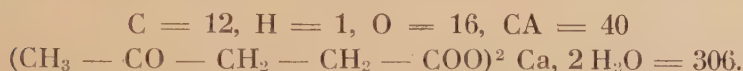
Nous nous sommes arrêté également au choix du lévulinate de calcium, récemment introduit dans la thérapeutique calcique. Le lévulinate fut préféré aux sels minéraux qui se prêtent mal, en effet, à une dissociation lente et progressive. Leur simplicité d'architecture rend facile une attaque massive par l'acide chlorhydrique du suc gastrique qui libère le calcium. Une ancienne notion de chimie physiologique exige une certaine complexité moléculaire pour que l'assimilation ait lieu, la dislocation de la molécule se poursuivant tout au long de l'intestin grêle. Le lévulinate fut préféré également au gluconate de calcium, bien que la facile combustion de son radical acide, au sein des tissus ou par l'intervention de la glycogénase hépatique, paraisse être une qualité pour une bonne assimilation. Malheureusement, il s'agissait là d'une vue purement théorique que l'expérience ne confirma pas, faisant par contre apparaître un inconvénient majeur : l'instabilité qui se manifestait aussi bien in vitro (précipités dans les solutions) qu'in vivo (choc).

Le lévulinate de calcium est une combinaison du calcium et d'un acide organique indifférent et labile,

l'acide lévulinique (acide en C5). Cet acide s'obtient par l'action à chaud d'un acide fort sur la lévuline (polysaccharide du topinambour, voisin de l'inuline) ou sur certains hexoses comme le lévulose ou l'amidon. Ce sel a l'aspect d'une poudre blanche cristalline, ou amorphe, sans odeur ou presque, d'une saveur saline.

Il est soluble dans l'eau jusque dans la proportion de 40 %, facilement soluble dans l'alcool, insoluble dans l'acétone et dans l'éther :

On peut facilement préparer des solutions stables d'une concentration de 25 % même à 100° :



Il y a 40 gr. de Ca dans 306 gr. de lévulinate.

Pour avoir la même dose thérapeutique que dans les solutions précédentes, il faut avoir 4 gr. de Ca pour 100 cc. de solution, c'est-à-dire :

$$\frac{306 \times 4}{40} = 30 \text{ gr. 6 pour } 100 \text{ cc. d'eau}$$

solution : $\left\{ \begin{array}{ll} \text{lévulinate} & 30 \text{ gr. 6} \\ \text{eau} & 100 \text{ cc.} \end{array} \right.$

avec une dose thérapeutique de 0 cc. 20/kg.

Mais nous sommes obligés de prendre pour des raisons de solubilité la solution suivante :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \text{Lévulinate} & 15 \text{ gr. 3} \\ \text{Eau} & 100 \text{ cc.} \end{array} \right.$$

et dose thérapeutique : 0 cc. 40 par kg. (cette dose contenant toujours 8 mmg. de Ca).

Cette solution à 15,3 % présente un pH de 7 à 8, ce qui est relativement neutre.

Signalons enfin que le lévulinate de calcium offre sur le gluconate de calcium les avantages suivants :

— teneur en ions calcium pour le lévulinate : 13,09 %
et pour le gluconate : 8,94 %;

— solubilité dans l'eau à 20° pour le lévulinate, supérieure à 25 %, pour le gluconate, inférieure à 3,5 %.

Enfin, le lévulinate, par sa dissociation lente, progressive, permet la fixation intégrale de l'ion Ca sans trouble de l'isoionie du sang.

La propriété légèrement acidogène facilite la calcipexie.

CHAPITRE III

TECHNIQUE EXPERIMENTALE

L'anesthésie des chiens d'expérience est faite au chloralose qui a l'avantage de déterminer une narcose prolongée sans altération grave des grandes fonctions.

La solution utilisée est à 1 % et la dose injectée dans la veine saphène est de 0 gr. 10 par kg., soit 10 cc. de la solution par kilo.

Pour faire notre étude comparative des différents sels de calcium sur le cœur, la respiration et la diurèse, nous nous proposons d'enregistrer la pression artérielle et les mouvements respiratoires, et de mesurer la quantité d'urine excrétée avant toute injection, puis après chaque injection. Nous comparerons ensuite les résultats numériques obtenus pour chaque sel.

Nous utilisons comme voie d'introduction de nos solutions de calcium la voie veineuse (la veine saphène externe en général et plus rarement, en cas de phlébites provoquées par des injections antérieures, la veine jugulaire. La voie veineuse est préférable parce que nous recherchons les actions immédiates des sels de calcium.

I) ETUDE DE LA CIRCULATION.

Nous utilisons le manomètre à mercure de Ludwig, relié à la carotide.

Les déplacements du flotteur s'inscrivent par l'intermédiaire de la plume sur un papier passé au noir de fumée, enroulé sur un tambour animé d'un mouvement circulaire régulier.

L'inertie du mercure ne permet pas à la colonne mercurielle de suivre avec fidélité les variations de la pression artérielle. Le tracé sera altéré par les oscillations propres au mercure et, d'autre part, des accidents comme le diastolisme n'apparaîtront pas sur le graphique. Cependant, toutes nos observations étant réalisées avec le même montage, les renseignements de comparaison que nous recherchons en définitive ne seront pas sensiblement modifiés par ces causes d'erreur.

Sur le tracé artériel, nous pourrons lire le rythme cardiaque égal au nombre des oscillations de la pression artérielle. Ce rythme sera noté pendant le temps d'une minute.

Nous pourrons aussi mesurer les pressions artérielles minima et maxima et obtenir par différence la pression différentielle que nous appellerons D. Les pressions artérielles et D seront indiquées en centimètres de mercure. D sera plus intéressante à considérer que les pressions, parce qu'elle renseigne mieux sur le renforcement de la systole consécutif à chaque injection de sel de calcium.

D'autre part, pour mieux évaluer le travail du cœur, il est intéressant d'unir dans une même formule la pression différentielle et le rythme des oscillations artérielles qui sont les deux éléments traduisant l'action cardiaque.

A chaque systole ventriculaire le cœur déplace dans le manomètre le volume de mercure V donné par la formule : $V = S \times D$.

S étant la section du manomètre

D la pression différentielle.

La section S étant la même pour toutes nos observations, nous pouvons la négliger et dire que le volume de mercure déplacé est proportionnel à D.

Le travail du cœur pendant une minute sera donc proportionnel à $D \times n$ sans être égal à cette valeur (n étant le rythme des oscillations artérielles). Nous étudierons les variations de ce produit, désigné arbitrairement par la lettre W.

$$W = D \times n.$$

Les valeurs de W , variables après chaque injection, nous renseigneront donc sur l'augmentation ou la diminution du travail cardiaque.

II. — ETUDE DE LA RESPIRATION.

Nous utilisons le pneumographe de Guinard. Les déplacements du pneumographe s'inscrivent sur le même cylindre enregistreur que les variations de la pression artérielle.

Sur un tracé respiratoire, la partie de courbe montante correspond à une inspiration et la partie de courbe descendante à une expiration. Il nous sera facile, par conséquent, de dénombrer, sur ce tracé le nombre d'inspirations pendant une minute, c'est-à-dire le rythme des mouvements respiratoires.

III. — ETUDE DE LA DIURÈSE.

Cette étude ne peut être effectuée sur tous les chiens disponibles à cause du mauvais état de santé de certains sujets.

Nous opérons de la façon suivante : un quart d'heure après l'injection de la solution de chloralose, l'anesthésie étant complète, nous mettons à nu la carotide pour la relier au manomètre à mercure et plaçons le pneumographe autour de la poitrine.

Nous pratiquons alors une laparotomie para-médiane, puis nous attirons la vessie au dehors, la renversons pour rechercher les deux uretères dissimulés dans le méso. Nous fistulisons ceux-ci, vers leur point d'abouchement dans la vessie, au moyen de canules maintenues dans les uretères par des ligatures.

Une suture des muscles abdominaux, puis une suture de la peau, pour maintenir les viscères dans la cavité abdominale, terminent l'opération.

La vessie et les uretères fistulisés sont laissés à l'extérieur. Pour recueillir l'urine, nous utilisons des verres de

montre. Avec un chronomètre, nous laissons l'urine s'écouler pendant des temps égaux au bout desquels, pour arrêter la sécrétion, nous plaçons des mandrins dans les canules.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 : 16 mars 1950.

Sur un chien de race commune, pesant 14 kgs, âgé de 2 ans, anesthésié au chloralose dans les conditions suivantes : 170 cc. intra-veineux d'une solution à 7 gr. 5 par litre, nous avons placé un pneumographe. Après mise à nu de la carotide, nous avons relié celle-ci à un manomètre à mercure. Pneumographe et manomètre inscrivent leurs déplacements sur le cylindre enregistreur.

1) Enregistrement, avant toute injection, pendant une minute.

2) Immédiatement après, injection de : 1 cc. 4 de dithionate (correspondant à une demi-dose thérapeutique).

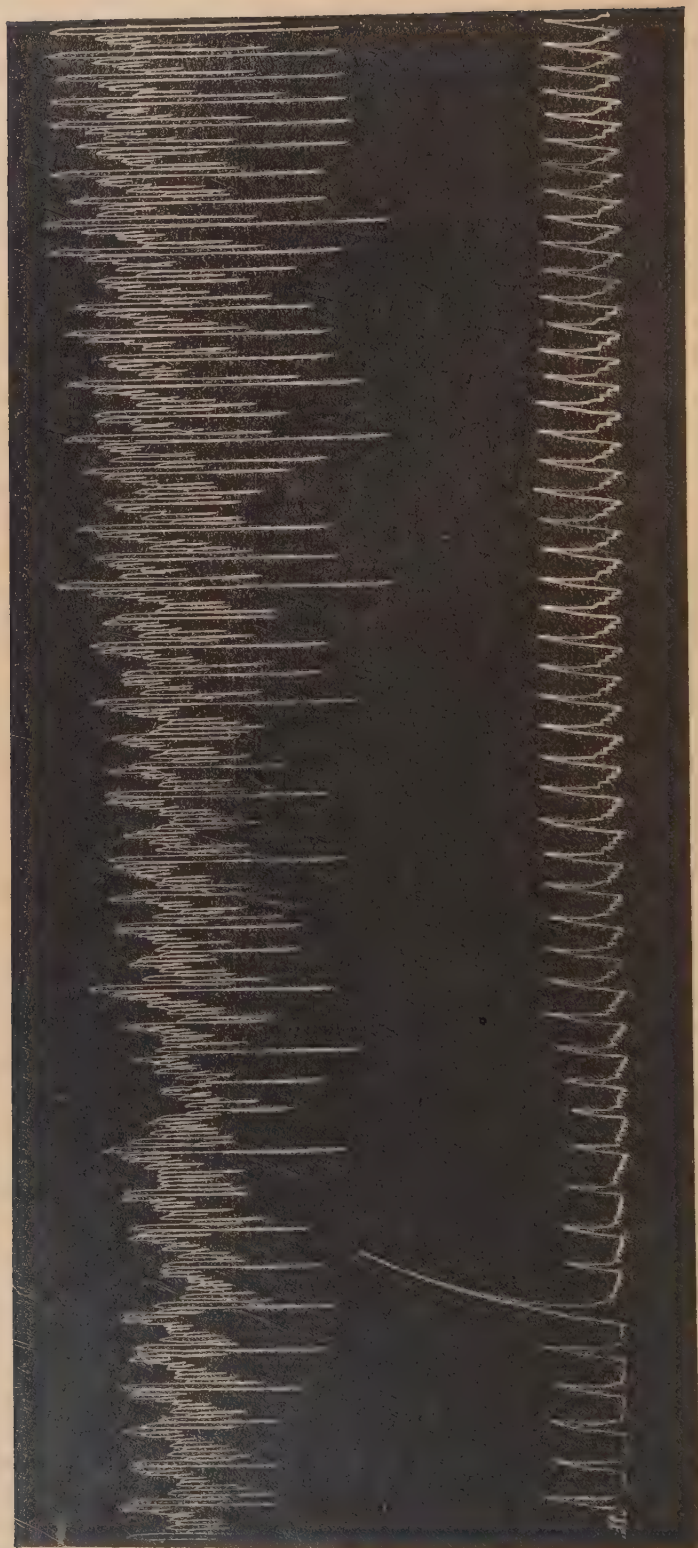
L'injection dure 10 secondes. Enregistrement pendant l'injection et les deux minutes consécutives à celle-ci.

3) 5 minutes plus tard, nouvel enregistrement pendant 30 secondes; injection de 2 cc. 8 de dithionate et enregistrement pendant 3 minutes.

4) 5 minutes plus tard, enregistrement pendant 2 minutes, puis injection de 5 cc. 6 de dithionate. Le cylindre tourne encore pendant 2 minutes.

5) 5 minutes plus tard, le cylindre étant remis en marche, nous injectons 11 cc. 2 de dithionate pendant 20 secondes. Mort presque immédiate par syncope cardiaque.

Dans le tableau suivant, nous avons noté (à partir du graphique) le nombre de mouvements respiratoires et le nombre de battements cardiaques par minute.



Effets d'une injection intra-veineuse de 2 cc. 8 de dithionate de calcium
sur la pression artérielle et la Respiration.

La pression artérielle en centimètres de mercure. D, la différence des pressions artérielles maxima et minima. W le travail du cœur (ou, tout au moins, un nombre qui varie proportionnellement au travail du cœur).

	avant	dith. (1/2 dose) 1 cc. 4	dith. (1) 2 cc. 8	dith. (2) 5 cc. 6	dith. (4) 11 cc. 2
Rythme respir.	15	9	13	29	
Ryth. cardiaque.	93	94	92	95	
P. artérielle ...	15-16,8	16,2-18,8	14,2-20,6	18,4-21,4	
D	1,8	2,6	6,4	3	
W	167,4	244,4	588,8	285	

Rappelons que le rythme cardiaque varie généralement dans les limites suivantes :

70 à 100 pour les grands chiens,
100 à 130 pour les petits chiens.

Ce rythme est influencé par l'âge : d'abord rapide, diminuant ensuite pour croître à nouveau dans la dernière période de la vie.

Enfin le rythme respiratoire moyen, chez le chien, varie de 18 à 20 mouvements respiratoires par minute.

OBSERVATION N° 2: le 20 mars 1950.

Chien de race commune pesant 8 kg. 5, en bon état, âgé de dix mois environ, anesthésié au chloralose I. V.

1) Après 20 minutes environ, nous prenons un tracé de pression carotidienne et de respiration pendant une minute et demie.

2) Pendant un arrêt de 20 minutes, nous pratiquons une laparotomie paramédiane et fistulisons les deux uretères pour l'étude de la diurèse. Nous recueillons l'urine pendant 6 minutes. Enregistrement respiratoire et artériel pendant 3 minutes.

3) 4 minutes plus tard, première injection de 1 cc. 7 de dithionate, enregistrement pendant l'injection et les 2 minutes qui suivent.

L'urine est recueillie pendant 6 minutes.

4) 15 minutes plus tard, le cylindre est remis en marche, nous injectons 3 cc. 4 de dithionate. L'enregistrement dure encore 1 minute.

L'urine est toujours recueillie pendant 6 minutes.

5) 15 minutes plus tard, nouvel enregistrement pendant l'injection de 6 cc. 8 de dithionate, mort presque instantanée par syncope cardiaque. L'urine n'a pu être recueillie.

	avant	dith. (1) 1 cc. 7	dith. (2) 3 cc. 4	dith. (4) 6 cc. 8
Rythme respir.	18	16	21	
Rythme cardiaque ...	111	138	141	
P. artérielle	16,2-17,2	16,6-17,4	16-16,8	
D.	1	0,8	0,8	
W.	111	110,4	112,8	
Urine en mmg. pendant 6 minutes	392	1.613	3.724	

OBSERVATION N° 3 : le 22 mars 1950.

Chienne de race commune, pesant 12 kgs, âgée de 2 ans et demi.

Animal très résistant à l'anesthésie, il a fallu lui injecter 11 cc. par kg. de la solution de chloral. Avant d'opérer, il a fallu réinjecter 1 cc./kg. puis encore 1 cc./kg. en cours d'opération. Pendant tout l'enregistrement, la chienne reste très agitée.

1) Enregistrement pendant 1 minute 30.

2) Laparotomie, fistule des uretères. Pendant l'opération, il se produit une hémorragie assez abondante des veines du méso de la vessie. Urine recueillie pendant 5 minutes. 2 minutes plus tard, enregistrement pendant 1 minute.

3) 5 minutes plus tard, nouvel enregistrement, injection de 2 cc. 4 de dithionate. Prise d'urine pendant 5 minutes, 5 minutes après la fin de l'injection, puis nouvelle prise d'urine, pendant le même temps, 10 minutes plus tard.

4) 15 minutes plus tard, enregistrement, injection de 4 cc. 8 de dithionate.

5) 15 minutes plus tard, 3^e injection de 9 cc. 6 de dithionate, mais un caillot dans la canule du manomètre vient gêner l'enregistrement. Une baisse importante de la pression artérielle nous empêche de recueillir l'urine. Les courbes sont illisibles. Puis avec la dernière injection (19 cc. 2 de dithionate) l'animal meurt de syncope cardiaque.

	avant	dith. (1) 2 cc. 4	dith. (2) 4 cc. 8	dith. (4) 9 cc. 6	dith. (8) 19 cc. 2
Rythme respir. .	57	57	41		
Ryth. cardiaque.	86	70	57		
P. artérielle	16-18,6	15-20,8	14,6-22,8		
D	2,6	5,8	8,2		
W	223,6	406	420,2		
Urine pendant 5 minutes	263	104 puis 508	252 puis 1.548		

OBSERVATION N° 4 : le 27 mars 1950.

Chien Loulou, pesant 7 kgs, très vieux, gras, affecté de pyorrhée alvéolo-dentaire, emphysémateux, asystolique (muqueuses très nettement cyanosées).

Anesthésie au chloralose i.-v. (dans la saphène).

1) Enregistrement pendant 2 minutes.

2) Cylindre remis en marche, injection de 1 cc. 4 de dithionate. 10 minutes après cette injection, survient une syncope respiratoire qui ne cède pas à la respiration artificielle. Le cœur est lui-même très ralenti, la pression tombe, l'animal meurt.

La laparotomie pour fistules des uretères n'a pas été tentée en raison du mauvais état du sujet.

	avant	dith. (1 dose thérapeutique) 1 cc. 4
Rythme respir.	21	11
Rythme cardiaque ...	163	235
P. artérielle	16,8-17,8	15,2-16,2
D	1	1
W	163	235

OBSERVATION N° 5 : le 29 mars 1950.

Chien de race commune, pesant 13 kgs, âgé de 12 ans, en assez mauvais état général. Emphysémateux, cataracte unilatérale gauche.

Anesthésie au chloralose, injecté dans la saphène.

Mise à nu de la carotide pour la relier au manomètre de Lüdwig; mise en place du pneumographe.

Laparotomie, fistule des uretères, avant tout enregistrement.

1) Nous recueillons l'urine pendant 5 minutes et enregistrons la pression artérielle et les mouvements respiratoires pendant 2 minutes.

2) 6 minutes plus tard, remise en marche du cylindre enregistreur, injection de 2 cc. 6 de dithionate pendant une vingtaine de secondes. Le cylindre tourne encore pendant 1 minute 30.

Nous recueillons l'urine une première fois, cinq minutes après l'injection, pendant 5 minutes; une deuxième fois 10 minutes plus tard et pendant le même temps.

3) 15 minutes plus tard, nouvel enregistrement 1 minute avant l'injection de 5 cc. 2 de dithionate. Le cylindre tourne encore pendant 2 minutes.

Prise d'urine pendant 5 minutes.

4) 15 minutes plus tard, injection très lente de 7 cc. 8 de dithionate (durée de l'injection : 1 minute). L'enregistrement dure 2 minutes 30.

Prise d'urine pendant 5 minutes.

5) 15 minutes plus tard, injection de 10 cc. 4 de dithionate; aucun enregistrement, car l'animal meurt de syncope cardiaque.

	avant	dith. (1) 2 cc. 6	dith. (2) 5 cc. 2	dith (3) 7 cc. 8
Rythme respir.	27	28	30	29
Rythme cardiaque ...	167	157	166	160
P. artérielle	20,2-21	18,2-19,4	18,4-19,2	16,8-17,4
D	0,8	1,2	0,8	0,6
W	133,6	198,4	132,8	96
Urine pendant 5 minutes	602	878 puis 884	1.999	2.026

OBSERVATION N° 6 : le 5 mai 1950.

Chien de race commune, âgé de 2 ans, pesant 17 kgs, en bon état. Anesthésie au chloralose injecté dans la saphène.

Avant toute injection, mise en place du pneumographe, laparotomie et fistule des uretères, mise à nu de la carotide.

L'urine est recueillie pendant 10 minutes.

1) Prise des tracés respiratoire et artériel pendant 2 minutes.

2) Nous nous proposons l'étude comparée du dithionate et du chlorure de calcium. C'est-à-dire que pour une dose thérapeutique de calcium, la quantité à injecter de solution au dithionate est la même que celle de la solution au chlorure (les titres de ces deux solutions ont été choisis dans ce but). Nous injecterons successivement 1 dose thérapeutique de calcium sous forme de dithionate, puis la même dose sous forme de chlorure. Ensuite nous injecterons 2 doses thérapeutiques de dithionate, puis 2 doses thérapeutiques de chlorure. Nous pourrions ainsi comparer pour une même quantité de calcium, l'action des anions sur la respiration, la pression artérielle, la diurèse.

14 minutes après le premier tracé, nouvel enregistrement pendant lequel nous injectons 3 cc. 4 de dithionate, c'est-à-dire une dose thérapeutique. Le cylindre enregistre encore pendant 1 minute.

L'urine est recueillie pendant 10 minutes.

3) 11 minutes plus tard, nouvel enregistrement d'une durée de 3 minutes durant lequel nous injectons 3 cc. 4 de chlorure. Prise d'urine pendant 10 minutes.

4) 12 minutes plus tard, le cylindre enregistre à nouveau. Nous injectons 6 cc. 8 de dithionate. Prise d'urine pendant 10 minutes.

5) 11 minutes plus tard, nouvel enregistrement pendant 1 minute 30 et au cours duquel nous injectons 6 cc. 8 de chlorure. Prise d'urine pendant 10 minutes.

6) 10 minutes plus tard, le cylindre est remis en marche pour 1 minute.

Nous sacrifions finalement le chien en injectant dans la carotide une certaine quantité de chloroforme.

	avant	dith. (1) 3 cc. 4	Cl ₂ Ca (1) 3 cc. 4	dith. (2) 6 cc. 8	Cl ₂ Ca (2) 6 cc. 8
Rythme respir. .	27	45	40	38	35
Ryth. cardiaque.	124	136	132	199	151
P. artérielle	13,4-14	14,2-14,8	14,2-15	16,2-17	15,4-15,8
W	0,6	0,6	0,8	0,8	0,4
D	74,4	81,6	105,6	159,2	60,4
Urine en mmg. pendant 10 min.	2.515	5.720	4.280	5.154	8.440

OBSERVATION N° 7 : le 10 mai 1950.

Chienne très âgée, de race commune, pesant 5 kgs. Cette chienne est en mauvais état général : cornage trachéal dû à un rétrécissement de la trachée, emphysème pulmonaire. Pour ces raisons, nous n'effectuons pas l'opération préliminaire à l'étude de la diurèse. La chienne est anesthésiée au chloralose. Nous plaçons le pneumographe et relions la carotide au manomètre.

Nous nous proposons d'étudier l'action comparée du dithionate et du chlorure.

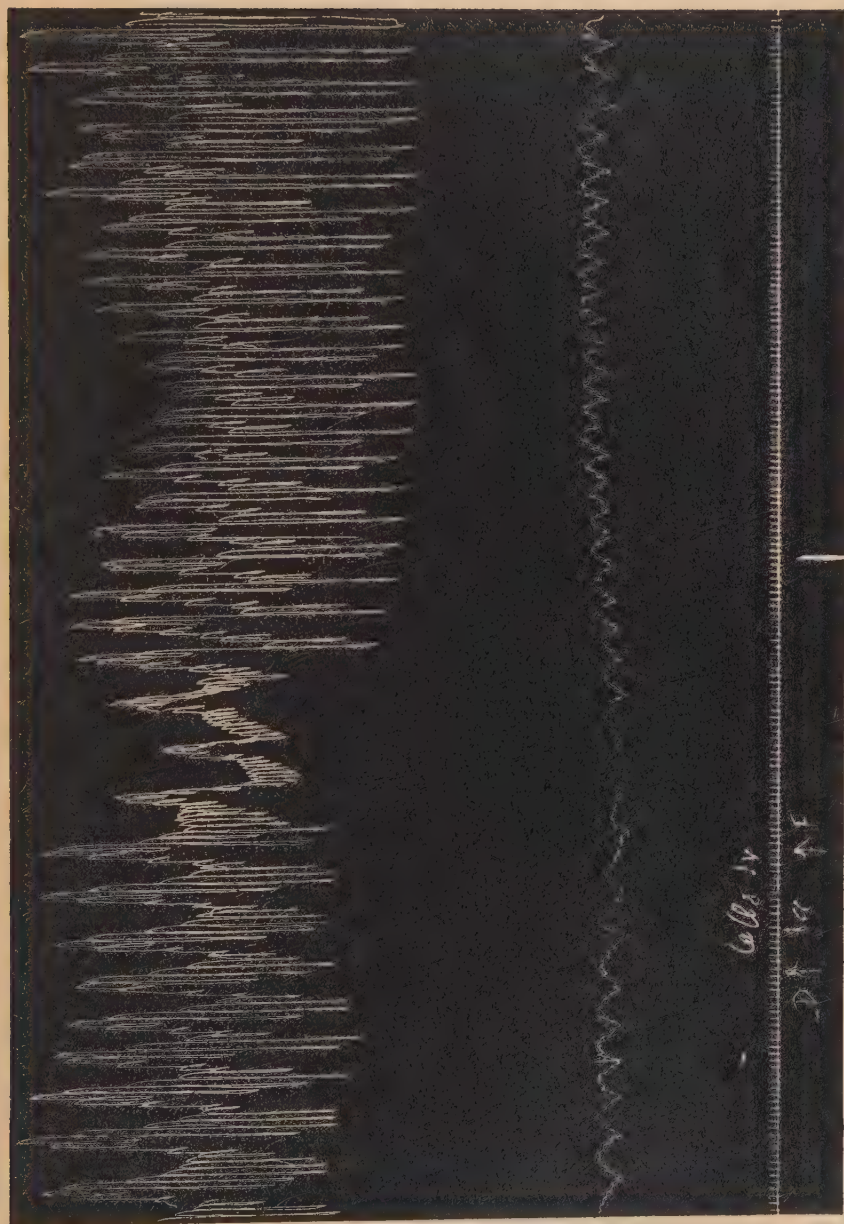
1) Enregistrement artériel et respiratoire pendant 1 minute 30 avant toute injection.

2) 10 minutes plus tard, injection de 1 cc. de dithionate pendant l'enregistrement.

3) 15 minutes plus tard, le cylindre est remis en marche et nous injectons 1 cc. de chlorure (durée de l'injection : 5 secondes).

4) 4 minutes plus tard, injection de 2 cc. de dithionate. Il apparaît alors un caillot dans la canule du manomètre qui gêne l'enregistrement. Nous l'expulsons manuellement, mais finalement le sujet meurt de syncope cardiaque.

	avant	dith. (1) 1 cc.	Cl ₂ Ca (1) 1 cc.
Rythme respir.	7	15	14
Rythme cardiaque ...	115	98	65
P. artérielle	14,8-16,2	13,4-16,8	11,4-18,2
D	1,4	3,4	6,8
W	161	333,2	442



Effets d'une injection intra-veineuse de 1 cc. de chlorure de calcium
sur la pression artérielle et la Respiration.

OBSERVATION N° 8 : le 20 mai 1950.

Chien de race commune, âgé de 6 mois, pesant 10 kgs 500. Sujet très résistant; il nous faut pousser l'anesthésie davantage. Le chien fait une syncope respiratoire, nous obligeant à pratiquer la respiration artificielle, d'abord manuellement, puis avec la pompe électrique. Nous n'aurons donc pas de tracé respiratoire. Nous n'entreprendons pas l'opération de fistule des uretères. Le cœur est d'ailleurs très rapide, et le pouls très petit.

Nous relierons la carotide au manomètre à mercure.

Nous allons comparer l'action des trois sels : dithionate, chlorure et lévulinate de calcium (une dose thérapeutique de calcium correspondant à l'injection de 0 cc. 20/kg. de la solution de dithionate, de 0 cc. 20/kg. de la solution de chlorure, de 0 cc. 40/kg. de la solution de lévulinate).

1) Enregistrement de la pression artérielle pendant 1 minute 30.

2) 4 minutes plus tard, injection d'une dose thérapeutique de dithionate, c'est-à-dire 2 cc. et remise en marche du cylindre pendant 2 minutes.

3) 10 minutes plus tard, injection de 2 cc. de chlorure avec enregistrement artériel.

4) 4 minutes plus tard, mise en marche du cylindre enregistreur. Au bout d'une minute, injection de 4 cc. de dithionate poussée lentement. Le cylindre tourne encore pendant 3 minutes.

5) 4 minutes plus tard, injection de 4 cc. de chlorure avec enregistrement graphique.

6) 4 minutes plus tard, injection de 4 cc. de lévulinate avec enregistrement avant, pendant et après l'injection.

7) 4 minutes plus tard, injection de 8 cc. de lévulinate poussée très lentement. Le tracé artériel devient illisible et le sujet meurt de syncope cardiaque.

	avant	dith. (1) 2 cc.	Cl ₂ Ca (1) 2 cc.	dith. (2) 4 cc.	Cl ₂ Ca (2) 4 cc.	lévuli- nate (1) 4 cc.
Rythme card..	132	126	135	88	110	70
P. artérielle .	13,8-14,2	14-15,4	15-15,6	14,6-16,4	14,8-16,2	14,6-17,4
D'	0,4	1,4	0,6	1,8	1,4	2,8
W	52,8	176,4	81	158,4	154	196

OBSERVATION N° 9 : le 26 mai 1950.

Chien de race commune, âgé d'un an, pesant 9 kgs.

Anesthésié au chloralose.

Nous injecterons alternativement chlorure et dithionate.

Mise en place du manomètre à mercure pour l'étude de la pression artérielle, puis celle du pneumographe pour l'étude de la respiration.

Nous effectuons ensuite une laparotomie paramédiane, suivie du cathétérisme des deux uretères.

1) Nous recueillons l'urine pendant 10 minutes et enregistrons la pression artérielle et la respiration pendant 2 minutes.

2) 13 minutes plus tard, nouvel enregistrement au cours duquel nous injectons 1 cc. 8 de chlorure. Prise d'urine pendant 10 minutes.

3) 12 minutes plus tard, remise en marche du cylindre enregistreur et injection de 1 cc. 8 de dithionate. Prise d'urine pendant 10 minutes.

4) 12 minutes plus tard, nouvel enregistrement pendant lequel nous injectons 3 cc. 6 de chlorure. L'enregistrement dure 3 minutes. Prise d'urine pendant 10 minutes.

5) 9 minutes plus tard, injection de 3 cc. 6 de dithionate pendant un nouvel enregistrement. Prise d'urine pendant 10 minutes.

6) 10 minutes plus tard, injection de 7 cc. 2 de chlorure, entraînant la mort du chien par syncope cardiaque.

	avant	Cl ₂ Ca (1) 1 cc. 8	dith. (1) 1 cc. 8	Cl ₂ Ca (2) 3 cc. 6	dith. (2) 3 cc. 6
Rythme respir. .	27	31	32	36	38
Ryth. cardiaque.	91	99	91	91	79
P. artérielle: ...	16,2-18,4	15-17,6	15,8-17,6	15,8-17,2	17,4-18,4
D	2,2	2,6	1,8	1,4	1
W	200,2	257,4	163,8	127,4	79
Urine en mmg. pendant 10 min.	2.892	3.699	2.597	4.893	5.457

OBSERVATION N° 10 : le 3 juin 1950.

Chien de race commune, âgé de 2 ans, pesant 12 kg. 500.

Anesthésié au chloralose.

Mise à nu de la carotide pour prise de pression artérielle avec le manomètre.

Pneumographe de Guinard.

Nous n'effectuons pas sur ce dernier sujet le cathétérisme des uretères.

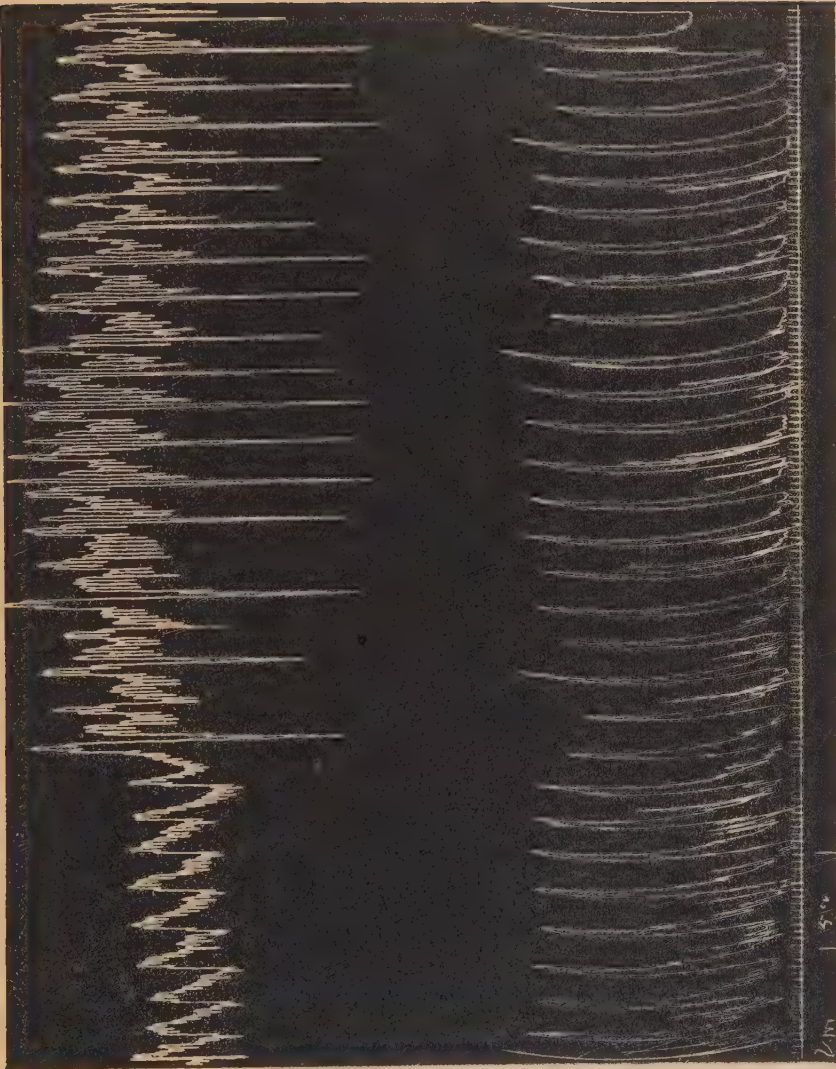
Nous opérons cette fois avec le lévulinate seul, en doublant la dose à chaque nouvelle injection.

1) Enregistrement pendant 2 minutes avant toute injection.

2) 12 minutes plus tard, remise en marche du cylindre enregistreur, injection de 5 cc. de lévulinate.

3) 6 minutes plus tard, nouvel enregistrement. Injection de 10 cc. de lévulinate, et 4 minutes plus tard, de 20 cc. de lévulinate. Le sujet meurt de syncope cardiaque 3 minutes après la fin de la dernière injection.

	avant	lévul. (1) 5 cc.	lévul. (2) 10 cc.	lévul. (4) 20 cc.
Rythme respir.	14	12	27	25
Rythme cardiaque ...	132	107	163	174
P. artérielle	15-16	16,2-19	18-19	19,2-20,2
D	1	2,8	1	1
W'	132	299,6	163	174



Effets d'une injection intra-veineuse de 5 cc. de lévulinate de calcium
sur la pression artérielle et la Respiration.

CHAPITRE V

RESULTATS DE NOS OBSERVATIONS

Avant de traduire les courbes de nos enregistrements par des conclusions générales, nous devons déplorer le nombre limité de nos observations, car nous savons fort bien que le coefficient d'erreur est d'autant plus faible que les sujets d'expérience sont plus nombreux. D'autre part, les chiens qui furent mis à notre disposition n'étaient pas tous en parfaite condition physique et notre étude comparative est a priori légèrement faussée, car les chiens étaient : jeunes ou vieux, sains ou malades. De toutes façons, nous nous efforcerons de tenir compte de l'état de santé de chaque sujet et nous étudierons chaque courbe avec objectivité.

Nous suivrons le plan suivant :

- A) Action des sels sur le cœur et la circulation
- B) — — sur la respiration
- C) — — sur la diurèse.

Nos solutions ont été choisies de telle sorte qu'une dose thérapeutique de chacun des trois sels contienne une quantité équivalente d'ion calcium. Dans chaque paragraphe, nous comparerons d'abord l'action d'une dose thérapeutique, puis d'une dose double, etc..., jusqu'au moment où l'énergie cardiaque paraîtra faiblir et mener ainsi à la syncope.

A. — ACTION DES SELS SUR LE CŒUR ET LA CIRCULATION

I. — Action d'une dose thérapeutique.

Reprenons chaque observation en suivant l'ordre chronologique :

- n indique le rythme du cœur par minute.
- p indique la pression artérielle
- D la différence des pressions artérielles maxima et minima.
- W proportionnel au travail du cœur, renseigne sur celui-ci.

Nous ferons, à chaque fois, le rapport des deux résultats obtenus avant et après l'injection, pour chaque variable (W, D et n). C'est ainsi qu'en écrivant :

$$1 \text{ dith. : } W \ 2,9 \quad \text{avec : } \left\{ \begin{array}{l} D \rightarrow 2,9 \\ \rightarrow 1 \end{array} \right.$$

nous voulons signifier que l'injection d'une dose thérapeutique de dithionate fait varier le travail cardiaque dans le rapport croissant 2,9 (ce travail étant avant l'injection : 102,3, est devenu après l'injection d'une dose thérapeutique de dithionate : $102,3 \times 2,9$) :

Chien N° 1 :	1 dith.	W → 2,9	(D → 2,9 et n → 1)
— 2 :	1 dith.	W → 1	(D → 0,8 et n → 1,3)
— 3 :	1 dith.	W → 1,8	(D → 2,2 et n → 0,8)
— 4 :	1 dith.	W → 1,4	(D → 1 et n → 1,4)
— 5 :	1 dith.	W → 1,4	(D → 1,5 et n → 0,9)
— 6 :	1 dith.	W → 1,1	(D → 1 et n → 1,1)
	1 Cl ₂ Ca	W → 1,3	(D → 1,3 et n → 1)
— 7 :	1 dith.	W → 2	(D → 2,4 et n → 0,85)
	1 Cl ₂ Ca	W → 1,4	(D → 2 et n → 0,7)
— 8 :	1 dith.	W → 3,3	(D → 3,5 et n → 0,95)
	1 Cl ₂ Ca	W → 0,46	(D → 0,43 et n → 1,07)
— 9 :	1 Cl ₂ Ca	W → 1,27	(D → 2 et n → 0,63)
	1 lévul.	W → 1,28	(D → 1,2 et n → 1,08)
— 10 :	1 lévul.	W → 2	(D → 2,27 et n → 0,81)

ACTION D'UNE DOSE THÉRAPEUTIQUE DE DITHIONATE :

- W) W varie dans les rapports suivants : 2,9 - 1 - 1,8 - 1,4 - 1,1 - 1,1 - 2 - 3,3.

Le dithionate a une nette action sur le cœur.

- D) D varie dans les rapports suivants : 2,9 - 0,8 - 2,2 - 1 - 1,5 - 1 - 2,4 - 3,5.

Sauf pour le chien N° 2, l'action sur le cœur se traduit surtout par une augmentation de la pression systolique qui entraîne une différence des pressions artérielles plus grande.

- n) n varie dans les rapports suivants : 1 - 1,3 - 0,8 - 1,4 - 0,9 - 1,1 - 0,85 - 0,95.

Dans trois cas le rythme du cœur augmente.

Dans quatre cas, il est légèrement diminué.

ACTION D'UNE DOSE THÉRAPEUTIQUE DE CHLORURE :

- W) On trouve : 1,3 - 1,4 - 0,46 - 1,28.

Là encore, le chlorure agit positivement sur le cœur, mais son action est moins nette que celle du dithionate.

- D) On trouve : 1,3 - 2 - 0,43 - 1,2.

Ce sel pour faire croître la pression artérielle, renforce la systole.

- n) varie : 1 - 0,7 - 1,07 - 1,08.

Le rythme cardiaque varie peu.

ACTION D'UNE DOSE THÉRAPEUTIQUE DE LÉVULINATE :

On obtient les chiffres suivants :

$$\begin{array}{l} W \rightarrow 1,27 \quad (D \rightarrow 2 \text{ et } n \rightarrow 0,63) \\ \text{et } W \rightarrow 2 \quad (D \rightarrow 2,27 \text{ et } n \rightarrow 0,81) \end{array}$$

L'action du lévulinate sur le cœur est positive, elle se traduit par le renforcement de la systole et le ralentissement du rythme cardiaque.

Résumé de cette action :

Ce qui nous frappe, dès l'abord, c'est l'énergie croissante du cœur obtenue avec chacun des trois sels. Il faut voir là l'action excitante du calcium sur le muscle cardiaque; la contraction du cœur est renforcée et la pression artérielle est plus forte. Pourtant, si le dithionate et le chlorure modifient peu le rythme cardiaque, celui-ci semble ralenti par l'injection du lévulinate. Comme pour chacun de ces sels la quantité de calcium est équivalente, le ralentissement du rythme cardiaque semble accentué par l'action propre de l'anion lévulinique.

II. — Action d'une dose double de la dose thérapeutique.

Reprenons toutes nos observations, sauf celles où à partir de cette injection (égale au double de la dose thérapeutique) le cœur, commençant à être fatigué, présente un travail décroissant régulièrement jusqu'à la syncope cardiaque :

Chien N° 2 :	2 dith.	W → 1,02	(D → 1	et n → 1,02)
—	3 :	2 dith.	W → 1,03	(D → 1,4 et n → 0,81)
—	6 :	2 dith.	W → 1,5	(D → 1 et n → 1,5)
—	8 :	2 dith.	W → 1,95	(D → 3 et n → 0,65)
		2 Cl ₂ Ca	W → 1	(D → 0,81 et n → 1,25)

ACTION DU DITHIONATE.

Le travail du cœur augmente encore mais dans de plus faibles proportions qu'après l'injection d'une dose thérapeutique. En fait, le cœur commence à se fatiguer, la pression artérielle augmente encore mais peu, et l'excitation de l'ion calcium sur le cœur se traduit surtout par un rythme cardiaque accru.

ACTION DU CHLORURE.

On peut faire avec ce sel, les mêmes constatations que précédemment, mais, il faut noter la chute de la pression artérielle qu'accompagne un accroissement sensible du rythme cardiaque.

Résumé de cette action :

Pour une même dose de calcium, le chlorure agit davantage sur le rythme cardiaque que le dithionate.

Par contre, l'ion dithionique renforce davantage la systole cardiaque que l'ion chlore.

III. — Etude à partir de l'injection où l'on note une chute régulière du travail cardiaque jusqu'à la syncope.

Chien N° 1 :	2 dith.	W → 0,49	(D → 0,47 et n → 1,03)
— 5 :	2 dith.	W → 0,7	(D → 0,66 et n → 1,05)
	3 dith.	W → 0,7	(D → 0,75 et n → 0,96)
— 6 :	2 Cl ₂ Ca	W → 0,38	(D → 0,5 et n → 0,76)
	1 dith.	W → 0,63	(D → 0,69 et n → 0,91)
— 9 :	2 Cl ₂ Ca	W → 0,8	(D → 0,8 et n → 1)
	2 dith.	W → 0,62	(D → 0,7 et n → 0,87)
— 10 :	2 lévul.	W → 0,53	(D → 0,35 et n → 1,5)
	4 lévul.	W → 1,1	(D → 1 et n → 1,1)

Pour les autres sujets, la syncope apparaît brutalement, alors que W n'avait pas amorcé sa chute, ne traduisant pas ainsi une fatigue progressive du cœur.

On voit sur le tableau précédent, que pour les doses finales de dithionate et de chlorure, si la pression artérielle diminue sensiblement (accusant ainsi la faiblesse de la contraction cardiaque) le rythme, lui, croît encore un peu.

Mais avec le lévulinate, la pression artérielle diminue sensiblement, alors que le rythme cardiaque s'accélère. Par conséquent, en nous reportant aux conclusions des

paragrapbes I et II, nous voyons qu'à la fin, les actions des trois sels s'opposent, pour chacun, à leurs actions précédentes. C'est-à-dire que : le lévulinate mène vers la syncope en faisant croître le rythme (alors qu'à dose normale il augmente la pression et ralentit le rythme).

Et le dithionate et le chlorure mènent vers la syncope en diminuant surtout la pression artérielle (cette baisse traduisant un faiblissement de la contraction cardiaque).

CONCLUSIONS SUR L'ACTION PROPRE AUX ANIONS SUR LE CŒUR ET LA CIRCULATION.

En résumé, les trois sels agissent sur le cœur par l'intermédiaire de l'ion calcium. Mais leur action diffère sensiblement. C'est ainsi que :

1) *Sur le travail du cœur.*

Le dithionate a plus d'action que le lévulinate qui a lui-même plus d'action que le chlorure. Ces variations apparaissent surtout lorsqu'on étudie les modifications du rythme cardiaque et de la pression artérielle.

2) *Pression artérielle.*

C'est le lévulinate qui, davantage que le dithionate, lui-même plus actif que le chlorure, renforce surtout la pression artérielle et augmente la différentielle.

3) *Rythme cardiaque :*

Par contre, le rythme cardiaque est plus accéléré par le chlorure que par le dithionate, alors qu'il est ralenti par le lévulinate.

Par conséquent, puisque nous avons comparé chaque fois l'action d'une même quantité d'ion calcium, les variations précédentes semblent s'expliquer par le rôle des anions.

Toutefois, DONATELLI (L.) et VIGHI (M. G.) expérimentant sur le cœur isolé de cobaye arrivent à des résultats différents :

« Les réponses chronotrope positive et inotrope positive du cœur isolé de cobaye (technique de Langendorf. Spadolini) à divers sels de Ca (chlorure, éthylsulfate, hypophosphite, hépagluconate, bromidolactobianate, camphosulfonate, a-furane-carboxylate, pyruvate et gluconate) sont comparées. Avec des doses équivalentes en Ca, l'activité était proportionnelle au degré de dissociation (maximum avec le chlorure et ensuite, dans l'ordre donné plus haut). L'anion tel quel n'a pas d'influence ».

Mais il est nécessaire de souligner que le système nerveux en général (et autonome entre autres) intervient *in vivo*, ce qui explique des actions apparemment opposées avec ce qui a lieu *in vitro*.

Les trois sels expérimentés agissant différemment sur le cœur, on peut donc, pour élever la calcémie, préférer l'emploi de tel sel dont les mérites répondent le mieux aux nécessités pathologiques.

Il est indispensable, dans les cas de carence calcique, outre l'apport en calcium, de soutenir le cœur sans trop le fatiguer. L'utilisation du lévulinate aux actions inotrope positive et chronotrope négative nous semble répondre à cette nécessité.

B. — ACTION DES SELS SUR LA RESPIRATION

Nous n'avons relevé sur les graphiques que la fréquence des mouvements respiratoires.

En effet, l'amplitude varie peu.

Nous avons vu, dans la physiologie de la respiration, qu'une augmentation de la pression artérielle entraînait au niveau des zones réflexogènes, par l'intermédiaire des nerfs pneumogastriques, un ralentissement du rythme respiratoire. Les trois sels utilisés renforcent inégalement la pression artérielle. Nous avons vu que l'action hyper-

tensive du calcium est plus nette quand il est injecté sous forme de lévulinate, puis de dithionate, enfin de chlorure.

I. — Action d'une dose thérapeutique.

Reprenons chaque observation. N représente le rythme respiratoire, c'est-à-dire le nombre d'inspirations par minute.

Nous ferons, comme précédemment, le rapport des deux résultats obtenus avant et après chaque injection.

Chien N° 1 :	1 dith.	N → 0,85
— 2 :	1 dith.	N → 0,9
— 3 :	1 dith.	N → 1
— 4 :	1 dith.	N → 0,5 (chien en mauvais état de santé)
— 5 :	1 dith.	N → 1 (chien en mauvais état de santé)
— 6 :	{ 1 dith.	N → 1,5
	{ 1 Cl ₂ Ca	N → 1
— 7 :	{ 1 dith.	N → 2,2 (chien en mauvais état de santé)
	{ 1 Cl ₂ Ca	N → 0,99
— 9 :	1 Cl ₂ Ca	N → 1,15
— 10 :	1 lévul.	N → 0,85

Résumé :

Une dose thérapeutique de dithionate fait varier la fréquence dans les rapports suivants : 0,85 - 0,9 - 1 - (0,5) - (1) - 1,5 - (2,2).

(Les résultats indiqués entre-parenthèses sont sujets à caution, puisque les chiens étaient en mauvais état de santé). D'une façon générale, le dithionate influe peu sur le rythme. Il faut toutefois noter qu'il a tendance à faire baisser très légèrement la fréquence.

Une dose thérapeutique de chlorure fait varier le rythme dans les rapports suivants : 1 - (0,99) - 1,15.

Le chlorure fait peu varier le rythme.

Une dose thérapeutique de lévulinate : 0,85.

Le lévulinate diminue le rythme sensiblement.

II. — Action de deux doses thérapeutiques.

Reprenons nos observations, sauf celles où, à partir de cette injection (égale au double de la dose thérapeutique) le cœur commençant à être fatigué présente un travail décroissant régulièrement jusqu'à la syncope cardiaque.

Chien N° 2 :	2 dith.	N → 1,28
— 3 :	2 dith.	N → 0,7
— 6 :	2 dith.	N → 0,93

On peut voir que cette injection a tendance à faire diminuer le rythme. On peut rapprocher ces résultats des résultats concernant l'action de ce sel sur la circulation. A l'hypertension artérielle consécutive à l'injection du dithionate correspond un ralentissement sensible de la fréquence des mouvements respiratoires.

III. — Etude à partir de l'injection où le cœur se fatigant, le travail cardiaque chute régulièrement vers la syncope.

Chien N° 1 :	2 dith.	N → 2,3
— 5 :	{ 2 dith.	N → 1,16
	{ 3 dith.	N → 1

(Chien en mauvais état de santé)

Chien N° 6 :	2 Cl ₂ Ca	N → 0,92
	1 dith.	N → 1
— 9 :	2 Cl ₂ Ca	N → 1,1
	2 dith.	N → 1,1
— 10 :	{ 2 lévul.	N → 2,3
	{ 4 lévul.	N → 0,54

ACTION DU DITHIONATE :

Nous voyons que dès l'instant où le travail cardiaque cesse d'augmenter, accusant ainsi la faiblesse du cœur, le dithionate, qui jusqu'alors ralentissait la respiration, l'accélère. Cette augmentation de la fréquence des mouvements respiratoires accompagne la chute de la pression artérielle.

ACTION DU LÉVULINATE :

Comme le dithionate, le lévulinate augmente sensiblement le rythme de la respiration, à partir du moment où la pression artérielle diminue.

ACTION DU CHLORURE :

Il est difficile de dégager des deux rapports : 0,92 et 1,1 une conclusion sérieuse. Il semble, qu'à ce stade, le chlorure ait peu d'action sur la respiration.

CONCLUSIONS SUR L'ACTION DES SELS SUR LA RESPIRATION

Pour une même quantité de calcium injectée, les modifications du rythme respiratoire ne sont pas identiques avec les trois sels. C'est ainsi que le lévulinate entraîne un ralentissement très sensible du rythme. Dans une plus faible mesure, le dithionate agit dans le même sens. Enfin le chlorure ne semble pas influencer le rythme.

Ces actions sont liées aux variations de la pression artérielle au niveau des zones réflexogènes. Une injection de lévulinate renforçant considérablement la pression cardiaque, entraîne par excitation des zones vaso-sensibles le ralentissement de la respiration. De même, pour le dithionate dont l'action hypertensive est moindre et dont l'action freinatrice de la respiration est également moindre. Le chlorure qui agissait surtout sur le rythme du cœur et moins nettement sur la pression artérielle, modifie peu le rythme de la respiration.

Par conséquent, le véhicule calcique, outre son apport en calcium, influe sur toute la physiologie.

On voit que les ions lévulinique, dithionique et l'ion chlore ont leur personnalité propre. La thérapeutique ne doit pas la méconnaître.

C. — ACTION DES SELS DE CALCIUM SUR LA DIURESE

Pour faciliter notre étude comparative, nous ramenons par le calcul la quantité d'urine recueillie avant toute injection à 100 mmg. pendant le temps de cinq minutes.

Nous obtenons ainsi :

Chien N° 2 :

{	avant — 1 cc. 7 dith. (1 dose thérapeu.) — 3 cc. 4 (2 doses	
		thérap.)
{	100 — 411 — 949	

Chien N° 3 :

{	avant — 2 cc. 4 dith. (1) — 4 cc. 8 dith. (2)	
{	100 — 40 puis 193 — 96 puis 588.	

Chien N° 5 :

{	avant — 2 cc. 6 dith. (1) — 5 cc. 2 dith. (2) — 7 cc. 8 dith. (4)	
{	100 — 145 puis 146 — 332 — 336.	

Chien N° 6 :

{	avant — 3 cc. 4 dith. (1) puis 3 cc. 4 Cl ₂ Ca (1) — 6 cc. 8 dith.	
		(2) puis 6 cc. 8 Cl ₂ Ca
{	100 — 228 puis 170 — 205 puis 328.	

Chien N° 9 :

{	avant — 1 cc. 8 Cl ₂ Ca (1). puis 1 cc. 8 dith. (1) — 3 cc. 6	
		Cl ₂ Ca (2) puis 3 cc. 6 dith. (2)
{	100 — 128 puis 90 — 170 puis 189.	

Les observations N^{os} 2, 3 et 5 montrent que l'urine augmente davantage avec le dithionate seul injecté que pour les observations 6 et 9, où l'on a injecté à la fois chlorure et dithionate.

Le calcium sous forme de dithionate est plus diurétique que le calcium sous forme de chlorure.

Or la sécrétion urinaire dépend à la fois de la pression cardiaque et de la masse sanguine. Les variations de la masse sanguine provoquées par les injections sont trop faibles pour avoir une influence sur la diurèse.

D'autre part, nous connaissons l'action propre au calcium qui est non hydropigène et qui agit par l'intermédiaire de ses sels au niveau du rein comme des diurétiques interstitiels. Par ailleurs, nous avons souligné au début l'action excitante du calcium sur la contraction cardiaque, traduisant ainsi une augmentation de la pression sanguine encore renforcée par l'action vaso-constrictive du calcium.

Ceci explique que, dans tous les cas, l'urine excrétée soit plus abondante après qu'avant toute injection.

Enfin la diurèse augmente davantage avec le dithionate qu'avec le chlorure. Cette différence est l'œuvre des anions. L'action du chlorure entraîne un renforcement de la pression artérielle bien moindre que celle du dithionate. Cela peut expliquer que la sécrétion urinaire soit plus importante lorsqu'on injecte du dithionate que lorsqu'on injecte du chlorure.

CONCLUSIONS

I) Les essais chez le chien ont montré que les trois sels de calcium utilisés agissent sur la circulation sanguine. Le renforcement de la pression artérielle au niveau de la carotide est dû à l'action excitante du calcium sur l'énergie du cœur.

Les variations de la pression artérielle entraînent des variations concomitantes du rythme respiratoire : la tension artérielle étant renforcée, la respiration est ralentie. On observe aussi l'augmentation de la sécrétion urinaire. Les modifications survenues dans les phénomènes de la respiration et de la diurèse découlent essentiellement des variations circulatoires entraînées par l'injection des sels de calcium.

II) Sur la tension artérielle, l'effet presseur du lévulinate est plus fort que celui du dithionate, lui-même plus important que celui du chlorure.

III) Le plus souvent, le chlorure accélère le rythme du cœur.

Le dithionate a une action chronotrope moins nette que le sel précédent.

Le lévulinate, enfin, ralentit le rythme cardiaque.

IV) Des effets sur la tension artérielle et sur le rythme cardiaque, il résulte que les trois sels augmentent la valeur du travail fourni par le cœur. Cette augmentation est maximum avec le dithionate, minimum avec le chlorure; l'action du lévulinate est intermédiaire.

V) Les variations du rythme respiratoire sont peu importantes. Elles dépendent des variations de la tension

artérielle et agissent en sens contraire. En effet, nous avons trouvé que le lévulinate et le dithionate (dans une plus faible mesure) ont tendance à faire baisser le rythme respiratoire. Le chlorure agit peu sur la respiration.

VI) L'importance de la diurèse suit les variations de la pression artérielle. Pour une pression plus forte, la diurèse sera plus importante. En effet, nous trouvons que le dithionate augmente davantage la sécrétion urinaire que le chlorure.

VII) Dans le traitement des hypocalcémies aiguës, il semble préférable d'utiliser un sel qui, outre son apport en calcium, favorise le jeu cardiaque (élevant la tension, diminuant le rythme) pour permettre une meilleure hématose.

Nous nous arrêterons au choix du lévulinate puis du dithionate, préférables au chlorure.

Vu :
LE RAPPORTEUR,
JUNG.

Vu : LE DIRECTEUR :
DE L'ECOLE VÉTÉRINAIRE,
JUNG.

Vu :
LE DOYEN :
A.-H. HERMANN.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
ENSELME.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 13 Juin 1953.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

Archiv for Pharmaci, Copenhagen, 2 (1947).

Austrian Patent, 138, 509 (1934).

BRACCALONI (L.). — Préparation des ampoules de lévulinate de calcium (*Bolletino Chimico Farm.*, 1939, 78, N° 17, p. 457, in : *Bull. des Sc. Pharm.*, N° 11-12, Nov.-Déc. 1940, p. 324).

Calcium Therapy with calcium lévulinate. Chemo Puro Mfg. corp.

CANTAROW (A.), BRUNDAGE (J. T.), HOUSEB (E. H.). — Blood sugar inorganic phosphorus and phosphatase activity following intravenous injection of calcium salts. (*A. M. J. Physiol.*, 115, 1, 4, March. 1936).

Corn Products Refining. Cy. BF. 855, 766, 5 juin 1939, ind. chim., 1, 28, p. 270, 194.

Council on Pharmacy and Chemistry. AMA. : Private Communication (Janv. 1948).

DELESTAT. — Thèse, Doctorat Vétérinaire, 1950.

DONATELLI (L.) et VICHI (M. G.). — Méd. Condotta. *Méd. prat. Roma*, 1950, 1/8 (17-37 Donate).

FASSIO (F.). — Actions physiologiques de l'ion calcium. *Ouest-Méd.*, 23, 5, 50.

Gac. Méd. Esp., 22 : 199 (1948).

GORDON (B.), KOUGH (O. S.), PRASKOUTIAHOFF (A.). — Studies on calcium levulinate with special reference to influence on oedema (*J. Lab. et Clin. Méd.*, 18, 507, 511, Féb. 1933).

GRÉVILLE (G. D.), DODDS (E. C.). — Calcium levulinate for intravenous and subcutaneous injection (*Brit. M. J.*, 2 : Aug. 1, 1931).

J. Am. Ph. Assn., 7 : 443 (1947).

J. Inv. Derm., 10 : 229 (1948).

J. Lab. Clin. Méd., 18 : 507 (1933).

JUNG (L.). — Eléments de physiologie des animaux domestiques.

LANCET, 403 (1931).

LECOCQ et CHAUCHAUD et MAZONE. — CR. Sté Acad. Sc. 218, 1944, et *Bull. Sté Chim. Bio.*, 27, 1945.

LECOCQ (Raoul). — Société de Biologie, 13 décembre 47, publié dans les C. R. de la Société de Biologie, N° 23, Déc. 47, p. 1193. Propriétés acidogènes de lévulinate de calcium. Note présentée à la Sté de Thérapeutique et de Pharmacodynamie le 21 avril 1948.

PASCAL (P.). — Tome 6, p. 1.040, 1933. Tome 6, p. 999, 1933.

National Formulary, VIII th. Ed.

New Anduon Official Remedies, 1949.

Praxis, N° 46 (1947), N° 41 (1947).

Schweiz. Méd. Wochenschr., V. 78, p. 90 (1948); V. 78, p. 404 (1948).

SERIONE (J.). — Traitements, calcium. *Archiv. Méd. Hospit.*, Novembre 1951.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11
<i>Chapitre premier.</i> — Action physiologique de l'ion calcium..	13
I. Répartition du calcium dans l'organisme	13
II. Action du calcium dans l'organisme	14
III. Rappel succinct des principaux troubles du métabolisme du calcium	15
<i>Chapitre II.</i> — Sels de calcium utilisés	17
I. Le dithionate de calcium	17
II. Le chlorure de calcium	17
III. Le lévulinate de calcium	18
<i>Chapitre III.</i> — Technique expérimentale	21
I. Etude de la circulation	21
II. Etude de la respiration	23
III. Etude de la diurèse	23
<i>Chapitre IV.</i> — Observations	25
<i>Chapitre V.</i> — Résultats de nos observations	39
A. Action des sels sur le cœur et la circulation	40
B. Action des sels sur la respiration	45
C. Action des sels sur la diurèse	49
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	53

— Imprimerie BOSC Frères —
42, Quai Gailleton — LYON
